

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 畝 田 一 司
横浜市立大学大学院医学研究科 病態制御内科学専攻

審 査 員

主 査 横浜市立大学大学院医学研究科教授 五 嶋 良 郎

副 査 横浜市立大学大学院医学研究科准教授 山 川 正

副 査 横浜市立大学大学院医学研究科准教授 児 矢 野 繁

博士の学位論文審査結果の要旨

Basic and clinical investigations in hypertensive chronic kidney disease

(慢性腎臓病合併高血圧に関する基礎的・臨床的検討)

論文内容の要旨

慢性腎臓病(CKD)は末期腎不全や心血管疾患の重大なリスクであり、生命予後に直結する疾患である。本研究では、CKD 治療の中で最も重要な因子の一つである高血圧治療を主要課題として、基礎・臨床の両面から検討を行った。

【臨床研究】

- ①診察室血圧あるいは LDL コレステロールが管理目標を達成していない保存期 CKD 患者を対象にアムロジピン/アトルバスタチン配合錠を投与し、16 週間後の治療効果を検討した。登録された患者計 20 症例の解析の結果、同配合錠投与は、試験終了時において診察室血圧、診察室内血圧変動性、LDL コレステロール、尿アルブミン、および中心血圧を有意に改善した。以上より、CKD 合併高血圧患者に対するアムロジピン/アトルバスタチン配合錠の投与は、高血圧症・脂質異常症を改善し、診察室内血圧変動性の抑制と、腎・血管保護に有効である事が示された。
- ②アンジオテンシン II1 型受容体(AT1 受容体)拮抗薬(ARB)を含む降圧治療中の保存期 CKD 患者を対象に、ARB 治療開始一定期間後に直接的レニン阻害薬(DRI)処置へと切替えた群と、ARB 継続群に無作為割付を行い、24 週間後の治療効果を比較検討した。計 36 例が登録され、同意撤回を除く 34 例(DRI 切替群 17 例、ARB 継続群 17 例)を解析した。試験開始時、終了時の降圧併用薬の使用状況は両群で同等だった。診察室血圧・腎機能の改善は両群で同等だったが、24 時間自由行動下血圧の改善の程度は DRI 投与群に比し ARB 継続群において優れていた。対して、下肢の虚血性動脈硬化を反映する ABI(Ankle Brachial Pressure Index)は DRI 切替群において維持されていた。以上より、DRI は CKD 合併高血圧患者の診察室血圧・腎機能を ARB と同等に改善させるものの、24 時間自由行動下血圧や血管保護に及ぼす効果は ARB と異なる可能性が示唆された。

【基礎研究】

CKD では食塩感受性の亢進が問題となる。近年、腎尿細管における AT1 受容体の活性化が食塩感受性血圧上昇に重要と報告されている。そこで、食塩感受性を

有する C57BL/6 マウス(Wt マウス)を背景に腎尿細管 AT1 受容体結合因子 ATRAP(Angiotensin II type I receptor-associated protein)高発現マウス(Tg マウス)を作製し、ATRAP が食塩感受性血圧上昇に与える影響について検討した。Tg マウスは通常食塩食下では Wt マウスと同等の血圧を呈したが、食塩感受性血圧上昇の抑制と尿中 Na^+ 排泄量の増加を認めた。さらに Tg マウスでは生理食塩水負荷後の ENaC(Epithelial sodium channel)阻害薬アミロライドに対する利尿反応が抑制されていた。また、Tg マウスでは腎細胞膜分画 AT1 受容体の発現減少を認めた。以上より、Tg マウスでは高食塩摂取下において ENaC による Na^+ 再吸収が阻害され、食塩感受性血圧上昇が抑制されたと考えられた。

論文審査結果の要旨

以上の研究内容が説明された後、次のような質疑応答がなされた。

はじめに山川副査より、(1)臨床研究①では尿アルブミン・中心血圧と LDL コレステロールとの相関は検討したか、(2)全身性に ATRAP を高発現させたモデル動物では、通常環境下において血圧低下などフェノタイプの違いは認めないのか、(3)ATRAP を局所的に腎遠位尿細管において活性化させることは可能なのか、などの質問がなされた。

これに対し、(1)本検討では、LDL コレステロールは尿アルブミン・中心血圧の改善に対する独立変数として統計学的有意差が保たれなかった、(2)過去の全身性 ATRAP 高発現マウス・欠損マウスの検討では、ベースラインの血圧異常や臓器形成不良などは確認されていない、(3)現時点では ATRAP を後天的に活性化する方法は確立されていないが、腎尿細管における ATRAP の広範な発現を鑑みると、前提実験として今回検討した遠位以外の尿細管部位における ATRAP の機能解析が必要である、との返答がなされた。

つぎに児矢野副査より、(1)臨床研究①の結果は血圧と脂質を同時に治療することによってもたらされた効果なのか、(2)ATRAP が AT1 受容体を抑制するメカニズムは検討されているか、(3)ATRAP の腎臓以外の体内分布は判明しているのか、などの質問がなされた。

これに対し、(1)血圧・脂質ともに試験終了時に有意な改善を示しており、この結果はアムロジピン/アトルバスタチン配合錠の投与によるものとする。ただし本検討は単群試験であり、試験結果が降圧と脂質降下の相加的な治療効果か、あるいは相乗的な治療効果かを厳密に判断することは出来ず、回答となるエビデンスも存在しない。今後この疑問に対する CKD 患者を対象とした前向き群間比較試験が必要と考える、(2)ATRAP は AT1 受容体の C 末端に結合し細胞内で捕捉することにより、細胞表面での AT1 受容体とアンジオテンシン II の結合を阻害することが明らかになっている、(3)ATRAP が内在性に最も多く発現しているのは腎臓である

が、他にも心臓、脂肪、精巣などにおいて高発現を認める、との返答がなされた。

最後に五嶋主査より(1) ATRAP は AT1 受容体以外の G タンパク質共役受容体と相互作用するか、(2) 臨床的な疾患・病態と ATRAP との関連について知見はあるか、(3) ATRAP が AT1 受容体を細胞内で捕捉した後、関連因子が二次的に反応し合う可能性があると考えられるが、それを示唆する知見はあるか、(4) レニン・アンジオテンシン系 (RAS) の遮断薬として ARB、ACE (アンジオテンシン変換酵素) 阻害薬、DRI が使用可能だが、これらの RAS 系の異なる各段階でこの経路を阻害する臨床的な差異あるいは意義は存在するのか。(5) ARB 投与による副次的な血漿レニン活性の上昇による何らかの副作用はあるか、(6) ENaC の腎臓における局在は判明しているか、ATRAP との関係性はどうか、などの質問がなされた。

これに対し、(1) ATRAP は $\beta 2$ アドレナリン受容体など代表的な G タンパク質共役受容体とは結合しないことを確認しているが、これまでに AT1 受容体と ATRAP が共局在性を示さない臓器があることが判明しており、AT1 受容体以外を介する ATRAP の役割も存在すると推測される。ただし本検討では Tg マウスにおいて腎細胞膜分画の AT1 受容体が減少しており、ATRAP による食塩感受性血圧上昇の抑制は AT1 受容体を介した機序と考える、(2) ATRAP はゲノムワイド関連解析において高血圧との関連が指摘されている。また、CKD に関してはヒト IgA 腎症において腎機能と ATRAP 発現量の相関が報告されている、(3) 現時点ではそのような知見を得ていないが、これまでに ATRAP 以外に AT1 受容体の膜輸送を調節する諸因子 (ARAP1、GABARAP など) の存在が報告されており、ATRAP の発現制御によりそれら因子の作用は二次的に変化する可能性があると考え、(4) ARB・ACE 阻害薬の使用後に血漿レニン活性の上昇を認めるため、DRI を追加投与することでより効果的な RAS 抑制が可能だと想定されていた。しかしその後の大規模試験の結果、ARB・ACE 阻害薬に対する DRI の追加投与はむしろ有害事象が多いことが明らかになった。一方、本態性高血圧患者を対象としたメタ解析において各 RAS 阻害薬は同等の降圧効果を示している。今後は臨床研究②を発展させ、CKD における異なる RAS 阻害薬の効果を比較する並行群間試験が必要と考える、(5) ARB・ACE 阻害薬を長期間投与した際に降圧不十分になる現象が報告されており、その機序として RAS (特にアルドステロン) の側副路を介した再活性化の関与が推定されている。血漿レニン活性の上昇はその現象に関与しているという報告がある、(6) ENaC は尿細管の遠位部、皮質集合管主細胞の管腔側細胞膜上で尿細管内の Na^+ を細胞内へ流入させる。本検討で使用した Tg マウスにおいて腎細胞膜分画の ENaC 発現の減少を認めている。このことから、ATRAP による ENaC 活性の制御は発現量よりはむしろ膜輸送など機能的な調節である可能性を考える、との返答がなされた。

以上より、本研究は博士 (医学) の学位論文に値するものと判断された。